



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2019

Herausforderungen und Zukunftsperspektiven in der Neuroonkologie

Tabatabai, Ghazaleh ; Weller, Michael

Abstract: Neuro-oncology is a young and emerging discipline. An interdisciplinary mindset and concerted actions in specialized expert teams are required to meet the challenges, not only in clinical patient care but also in research activities. A close communication network between clinician scientists, medical scientists and data scientists is required to ensure that emerging data from basic, translational and clinical research can be used for improving the sometimes extremely limited and prognostically unsatisfactory treatment options. The continuously developing spectrum of tasks in neuro-oncology includes the classical fields of primary and metastatic tumors of the central nervous system and neurological complications from cancer therapies. It also includes challenges of transition of patients with a disease onset in childhood from pediatric to adult neuro-oncology. This is particularly relevant because the treatment options and the prognosis of primary brain tumors in childhood have improved tremendously. Thus, a close cooperation between pediatric and adult neuro-oncology is necessary to ensure a seamless transition. All these considerations lead to specific challenges for specialized centers of excellence to ensure an innovative, competitive and sustainable framework for modern neuro-oncology.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00115-019-0716-4>

Other titles: Challenges and future perspectives in neuro-oncology

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-176281>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Tabatabai, Ghazaleh; Weller, Michael (2019). Herausforderungen und Zukunftsperspektiven in der Neuroonkologie. *Der Nervenarzt*, 90(6):594-600.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00115-019-0716-4>

Herausforderungen und Zukunftsperspektiven in der Neuroonkologie

Challenges and future perspectives in Neuro-Oncology

Ghazaleh Tabatabai¹, Michael Weller²

¹Interdisziplinäre Sektion Neuro-Onkologie, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroonkologie & Klinik für Neurochirurgie, Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Zentrum für Neuroonkologie des Comprehensive Cancer Center Tübingen-Stuttgart, Universitätsklinik Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen

²Neurologische Klinik, Hirntumorzentrum, UniversitätsSpital Zürich, Universität Zürich

Korrespondenz:

Ghazaleh Tabatabai, Interdisziplinäre Sektion, Universitätsklinik Tübingen, Hoppe-Seyler-Strasse 3, 72076 Tübingen, Email: ghazaleh.tabatabai@uni-tuebingen.de

Michael Weller, Neurologische Klinik, Universitäts Spital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, E-Mail: michael.weller@usz.ch

Zusammenfassung

Neuroonkologie ist eine vergleichsweise junge Disziplin, die ein Zusammenwirken in interdisziplinären multiprofessionellen und spezialisierten Expertenteams erfordert, um der Komplexität im Sinne einer bestmöglichen Patientenversorgung gerecht zu werden. Hierbei ist ein interdisziplinärer Charakter nicht nur in den klinischen Abläufen notwendig, sondern gerade auch ein enger Austausch zwischen *Clinician Scientists*, *Medical Scientists* und *Data Scientists* in der grundlagenwissenschaftlichen, translationalen und klinischen Forschung erforderlich, um die teilweise noch äußerst limitierten und prognostisch unbefriedigenden Therapie-Optionen zu verbessern. Das stetig sich weiterentwickelnde Aufgabenspektrum der Neuroonkologie umfasst neben den mittlerweile klassischen Säulen Primäre Tumoren, ZNS-Metastasen und neurologische Komplikationen onkologischer Therapien auch die Transitionsmedizin. Dies vor allem aus dem Grund, weil die im Kindesalter vergleichsweise epidemiologisch häufigeren primären Tumoren durch Verbesserung der Tumorthérapien ein enges Zusammenspiel zwischen pädiatrischer und adulter Neuroonkologie erfordern, wenn es um die Weiterbetreuung von Erwachsenen geht, die im Kindesalter an Hirntumoren erkrankt sind. Alle diese Aspekte stellen spezifische strukturelle und inhaltliche Herausforderungen an Zentren, um zukunfts-fähig und nachhaltig das Voranbringen dieser Disziplin gewährleisten können.

Schlüsselwörter: Neuro-Onkologie, primäre ZNS-Tumoren, ZNS-Metastasen, neurologische Komplikationen

Summary

Neuro-Oncology is a young and emerging discipline. An interdisciplinary mindset and concerted actions in knowledge teams is required to meet the challenges, not only in clinical patient care but also in research activities. A close communication network between clinicians, basic scientists and data scientists are required to ensure that emerging data from basic, translational and clinical research can be used for improving therapeutic strategies and the prognosis of patients. The major challenges are in the fields of primary and metastatic tumors and in neurological complications from cancer therapies. This includes also challenges of transition from patients with a disease onset in their childhood from pediatric to adult neuro-oncology. All these considerations lead to specific challenges for specialized centers of excellence to ensure an innovative, competitive and sustainable framework for modern Neuro-Oncology.

Keywords: neuro-oncology, primary CNS tumors, CNS metastases, neurologic complications

Interessenskonflikte

G.T. hat Forschungszuwendungen der Firmen Bayer Roche Diagnostics und Medica sowie Honorare für Vorträge und Beratung der Firmen AbbVie, BMS, Medac und Novocure erhalten.

M.W. hat Forschungszuwendungen der Firmen Abbvie, Adastr, Dracen, Merck, Sharp & Dohme (MSD), Merck (EMD), Novocure, OGD2, Piqr und Roche sowie Honorare für Vorträge und Beratung der Firmen Abbvie, Basilea, Bristol Meyer Squibb, Celgene, Merck, Sharp & Dohme (MSD), Merck (EMD), Novocure, Orbus, Roche und Tocagen erhalten.

Einleitung

Das klinische Aufgabenspektrum in der Neurologie entwickelt sich stetig weiter. Im Zeitalter der personalisierten Medizin werden auch in der Neurologie die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in jedem der fünf großen klinischen neurologischen Bereiche Neurovaskuläre Erkrankungen, Neurodegeneration, Epileptologie, Neuroimmunologie und Neuroonkologie stetig mannigfaltiger. Im klinischen Alltag sind auf jeder Stufe Entscheidungsprozesse implementiert, die alle (technisch) möglichen Maßnahmen im Hinblick auf Patientennutzen, Patientensicherheit und Wirtschaftlichkeit bewerten und priorisieren müssen, um das klinisch indizierte (nötig) vom eher nachrangigen (nicht zwingend nötig) zu unterscheiden. Längst sind zudem bei einer Patienten-zentrierten Betrachtung und Gestaltung der Pfade und Prozesse die Grenzen zwischen den genannten neurologischen Disziplinen aber vor allem auch zwischen den benachbarten klinischen Disziplinen in den klinischen Neurowissenschaften fließend. Da neuroonkologische Tumoren in der pädiatrischen Onkologie häufig sind und durch eine Verbesserung der Therapie-Strategien auch eine Verbesserung der Prognose erzielt wurde, ist die Transitionsmedizin, also die „Übergabe“ einer Betreuung von Patienten mit neuroonkologischen Tumoren im Kindesalter von den pädiatrischen zu den adulten Neuroonkologen eine wichtige Herausforderung, die ebenfalls nur interdisziplinär und fächerübergreifend realisiert werden kann.

Dieser interdisziplinäre Charakter ist in der Neuroonkologie bereits seit mehr als 10 Jahren gängige Praxis. Die therapeutischen Disziplinen in der adulten Neuroonkologie (Neurologie, Neurochirurgie und Radioonkologie) arbeiten hierbei eng mit den diagnostischen Disziplinen Neuro-Bildgebung, (Neuro)pathologie, Humangenetik zusammen. Das Vorhandensein definierter interdisziplinärer Patientenpfade, multiprofessioneller Abläufe, engmaschiger interdisziplinärer Schnittstellengestaltungen und interdisziplinärer Tumorboards sind nur Beispiele für Kriterien, die nachweisbar und messbar vorhanden sein müssen, um nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft als Neuroonkologisches Zentrum zertifiziert zu werden.

Drei wesentliche Säulen in der Neuroonkologie

Die Aufgaben einer modernen Neuroonkologie umfassen primäre Tumoren des Nervensystems, ZNS-Metastasen und die neurologischen Komplikationen von Tumorthapien (Abbildung 1).

Primäre Tumoren

Die rezent aktualisierte Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation für primäre Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) (1) definiert aktuelle diagnostische histologische und molekulare Charakteristika, die als Grundlage für eine Diagnosestellung und therapeutische Entscheidungsbäume konsentiert sind. Bemerkenswert ist, dass in dieser Klassifikation die Rolle der molekularen Diagnostik als integraler Bestandteil einer sachstandsgerechten Diagnosestellung verankert ist. Somit sind Bestimmungen von molekularen Markern nicht mehr optional, sondern eine zwingende Voraussetzung. Das internationale Konsortium cIMPACT-NOW (2) implementiert fortlaufend neue Erkenntnisse aus den durch die Hochdurchsatztechnologien vorangetriebene und in Zusammenschau mit klinischen Daten rasant fortschreitende Identifizierung neuer prognostischer molekularer Marker. So werden fortlaufend neue diagnostische Kriterium für die neuroonkologische Diagnostik durch dieses Expertengremium empfohlen, die für die klinische Entscheidungsfindung essentiell wichtig

sind. Aktuell gibt es bereits die vierte Empfehlungsschrift (3) in nur zwei Jahren. Dies verdeutlicht die Dynamik in diesem Gebiet und zeigt auch die Relevanz des Konsortiums cIMPACT-NOW, da es undenkbar wäre, dass in vergleichbarer Zeit stetig neue WHO-Klassifikationen erstellt würden. Den eventuell wichtigsten Beitrag in der Weiterentwicklung der molekularen Diagnostik liefern Forschungsarbeiten, die sich auf Methylierungs-Arrays stützen. Hierdurch ist nun ein Algorithmus definiert, der als Unterstützung für die neuropathologische Diagnostik genutzt werden kann (4).

In einigen akademischen Zentren werden zudem die Sequenzierung mehrerer Gene, sogenannter „Genpanels“ oder gar komplette Exom-Analysen durchgeführt. Je nach Verfügbarkeit der *Next Generation Sequencing*-Plattformen werden unter Umständen zusätzlich zur genetischen Charakterisierung auch noch Transkriptom-Analysen oder Proteom-Analysen ergänzt. Die klinische Entscheidungsfindung in den *Molekularen Tumorboards*, die diese Information dann interdisziplinär diskutieren und hinsichtlich ableitbarer Therapie-Konsequenzen bewerten, stützt sich überwiegend in erster Linie auf die genetischen Informationen aus Genpanels oder Exom.

Für die diagnostische Bildgebung primärer Hirntumore werden Magnetresonanztomographie (MRT) und in spezifischen Fragestellungen die Positronen-Emissionstomographie (PET) verwendet. Wichtige Details für den Einsatz der PET bei Patienten mit glialen Tumoren und Meningeomen sind in europäischen Leitlinien dargelegt (5, 6). Die Befundung erfolgt gemäß internationaler Kriterien der Arbeitsgruppe „Response Assessment in Neuro-Oncology“ (7).

ZNS-Metastasen und Meningeosis neoplastica

Epidemiologisch gesehen sind ZNS-Metastasen im Vergleich zu primären Tumoren des Nervensystems sehr viel häufiger. In der Regel erfolgt die Behandlung in erster Linie in den jeweiligen onkologischen Disziplinen.

Die Neurologie leistet hierbei einen unverzichtbaren Beitrag im Bereich von klinisch-neurologischer Untersuchung, topisch-neuroanatomischer Diagnostik und syndromaler Einordnung. Ferner kann die Neurologie eine neuropsychologische Testung anbieten, die für die Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit essentiell ist. Wie in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie dargelegt, sind bei V.a. eine ZNS-Metastasierung und/oder Vorliegen einer Meningeosis neoplastica die bildgebende Diagnostik mittels MRT der gesamten Neuroachse und Lumbalpunktion(en) notwendig. Das neuroonkologische interdisziplinäre Tumorboard berät in Zusammenschau mit klinisch-neurologischem Befund und syndromaler Einordnung über Fragestellungen nach Indikation zur Resektion bzw. zerebralen oder spinalen Strahlentherapie. Zweifelsohne ist gerade in diesem zweiten Bereich des neuroonkologischen Aufgabenfelds eine enge interdisziplinäre Vernetzung nicht nur mit den „üblichen“ neuroonkologischen Fachdisziplinen, sondern mit allen onkologischen Disziplinen (z.B. Hämatologie, Onkologie, Dermatoonkologie, Gynäkologie) die entscheidende Voraussetzung für die Gestaltung von Patientenpfaden zur Qualitätssicherung in einer Patienten-zentrierten Versorgungsstruktur.

Im Vergleich zu primären Hirntumoren sind sichtbare konsortiale internationale Aktivitäten im Bereich der ZNS-Metastasen erst in den letzten Jahren verstärkt erfolgt. Diese haben mittlerweile zu wichtigen Konsensus-Positionspapieren bzw. Leitlinien für die bildgebende Diagnostik und auch die Beurteilung des Therapie-Ansprechens für parenchymatöse und leptomeningeale Metastasen geführt, die als wichtiges Signal für internationale Harmonisierung und Standardisierung in allen Therapie-relevanten Aspekten auch in diesem Bereich zu werten sind (8, 9).

Neurologische Komplikationen onkologischer Therapien

Das Erkennen oftmals subtiler und gleichzeitig überwiegend behandelbarer neurologischer Komplikationen onkologischer Therapien wird zunehmend wichtiger. Daher wurde diesem Thema ein dedizierter Beitrag in dieser Spezialausgabe gewidmet (10). Wir verzichten daher auf weitere Ausführungen zu diesem Thema.

Was ergeben sich nun für Herausforderungen und Zukunftsperspektiven für die Neuroonkologie?

Patienten-zentrierte interdisziplinäre intersektorale multiprofessionelle Behandlungspfade und Therapie-Entscheidungen

In den deutschsprachigen Ländern ist die Abteilungs-zentrierte Organisation von Krankenhäusern vorherrschend. Aufgrund des interdisziplinären Charakters der Neuroonkologie stellt sich daher unmittelbar die Herausforderung, dass Patienten-zentrierte Abteilungs-übergreifende Pfade nur dort realisiert werden, wo seitens aller Akteure die entsprechende Bereitschaft hierfür besteht. Zwar geben Zertifizierungskriterien der Deutschen Krebsgesellschaft klare Leitplanken vor, die im Hinblick auf den Erhalt des Zertifikats eine interdisziplinäre Arbeitsweise induzieren. Es bleibt allerdings einer realistischen und Patienten-orientierten Einstellung der Akteure eines jeden Standorts überlassen, sich nicht nur auf die Erfüllung von Zertifizierungskriterien zu beschränken, sondern stets die Optimierung der Prozessgestaltung im Sinne des neuroonkologischen Patienten voranzubringen. Dass die interdisziplinären multiprofessionellen Pfade einen direkten Einfluss auf die Versorgungsqualität des Patienten haben, suggerieren Beobachtungen aus der Schweiz. Eine populations-basierte Betrachtung im Kanton Zürich zeigt, dass das mittlere Gesamtüberleben von Glioblastom-Patienten seit Einführung interdisziplinärer Tumorboards signifikant gestiegen ist (11). Somit liegt es in der Verantwortung der Zentren, die interdisziplinäre multiprofessionelle Zusammenarbeit stetig im Sinne der Patienten-Versorgung zu optimieren. Hierbei stellen sich besondere Herausforderungen im Bereich der Schnittstellen-Gestaltung zwischen den Abteilungen innerhalb der Kliniken, zwischen stationärer und ambulanter Versorgung und vor allem zwischen der Versorgung in den Kliniken und bei niedergelassenen Kollegen. Für zukunftsfähige Standorte leitet sich hieraus die Notwendigkeit zur Schaffung enger interdisziplinärer Netzwerke zwischen Niedergelassenen und den Zentren sowie optimaler Schnittstellengestaltung innerhalb der Zentren ab.

Klinische Therapie-Studien in der Neuroonkologie

Die meisten neuroonkologischen Tumorentitäten sind immer noch unheilbar. Zudem sind nur wenige Therapie-Linien als Krankenkassenleistung verfügbar. Daraus leitet sich der Auftrag vor allem an akademische Zentren ab, die Therapie-Optionen stetig zu verbessern und zu erweitern. Dies erfolgt u.a. durch klinische und grundlagenwissenschaftliche Forschung. Klinische Therapie-Studien nehmen hierbei eine wichtige Stellung ein.

Die rasante Hochdurchsatztechnologie und molekulare Charakterisierung von Tumoren hat die Landschaft in klinischen Studien verändert. Neben großen Phase III-Studien mit eher breiten Einschlusskriterien sind neue Studiendesigns notwendig, die die Prüfung von molekular-basierten Therapie-Entscheidungen erlaubt. Dies wird in sogenannten *Basket-* und *Umbrella-*

Studien realisiert (12). Ein aktuelles Beispiel einer Umbrella-Studie in neu diagnostiziertem Glioblastom ist die N²M²- oder NOA 20-Studie (NCT03158389). Diese Studien erfordern eine funktionale und moderne Infrastruktur, so dass sie in der Regel nur in großen akademischen Zentren realisiert werden können. Damit alle neuroonkologischen Patienten hiervon profitieren können, ist ein enger Informationsfluss zwischen den universitären Zentren, ihren Lehrkrankenhäusern und den niedergelassenen Kollegen eine *conditio sine qua non*. Für zukunftsfähige klinische Studien-Standorte leitet sich hieraus die Notwendigkeit zur Schaffung nachhaltiger Kommunikationsplattformen zwischen den genannten Akteuren ab.

Forschungs-orientierte klinische Versorgung

Bedingt durch die limitierte Verfügbarkeit zugelassener Therapie-Optionen für neuroonkologische Patienten und teilweise enger gefasster Kriterien für den Einschluß von Patienten in klinische Therapie-Studien sind individuelle *off-label*-Behandlungen für neuroonkologische Patienten nicht selten. Unter *off-label*-Behandlungen werden Therapiestrategien zusammengefasst, in denen Medikamente zum Einsatz kommen, die in der Regel für andere Erkrankungen bereits zugelassen sind. Die Kostenübernahme wird nach interdisziplinärer Diskussion im Tumorboard und konsensuellem Votum entweder direkt bei der zuständigen Krankenkasse beantragt, oder es bestehen angemeldete Härtefallprogramme bei den regulatorischen Behörden. Ein aktuelles Beispiel für ein solches Härtefallprogramm des Paul-Ehrlich-Instituts ist die Behandlung mit DepatuxM und Temozolomid bei Patienten mit EGFR-amplifiziertem Glioblastom analog zur bereits abgeschlossenen klinischen Studie EORTC1410 (NCT02343406).

Erfahrungen, die in diesen Therapie-Szenarien gesammelt werden, sind häufig in Registern oder retrospektiven Fallserien verfügbar. Wichtiges Merkmal dieser Daten ist, dass sie außerhalb klinischer Therapie-Studien erhoben worden sind. Diese werden unter dem Begriff „*Real World Data*“ zusammengefasst, ein missglückter Begriff, der suggeriert, dass Studiendaten unrealistisch seien. Solche Daten basieren im Wesentlichen auf archivierten Krankenakten aus der regulären Patientenversorgung. Diese nehmen in den onkologischen Disziplinen stark zu (13). In der Bewertung dieser Datensammlungen ist es allerdings essentiell, stets Stärken und Schwächen zu reflektieren. Allgemeingültige Therapie-Strategien sollten niemals allein aus diesen Daten abgeleitet werden. Zwar können biostatistische Methoden helfen, zugrundeliegenden Selektions-Bias zu minimieren. Ob dies jedoch vergleichbar einem prospektiv randomisierten Szenario möglich ist, bleibt höchst zweifelhaft. Einen unzweifelhaften Stellenwert haben *Real World Data* in der nachgeschalteten Bewertung von Ergebnissen, die in randomisierten klinischen Studien erhoben worden sind. Als Beispiel hierfür dient die populationsbasierte Studie von Johnson und O'Neill (14). Hierdurch konnte gezeigt werden, dass die im Jahr 2005 international eingeführte postoperative Therapie des neu diagnostizierten Glioblastoms mit Radiotherapie und Temozolomid (15) eine Verbesserung des Gesamtüberlebens auch bei Einsatz in Patienten außerhalb klinischer Studien herbeigeführt hat. Darüber hinaus können Daten aus der klinischen Versorgung helfen, den Einfluss umschriebener Variablen (z.B. eines gewissen Laborparameters) auf den Therapie-Erfolg zu untersuchen, die ggf. im Rahmen vorgeschalteter randomisierter klinischer Studien nicht erhoben wurden. Schließlich können Daten aus der klinischen Versorgung helfen, Hypothesen zu generieren, um klinische Therapie-Studien zu konzipieren.

Was leitet sich nun hieraus für eine Herausforderung und Handlungsempfehlung für zukunftsfähige Zentren ab? Zweifelsohne bleiben *Real World Data* aus der klinischen Versorgung eine sehr wichtige Quelle. Diese sind allerdings nur dann in vollem Umfang nutzbar, wenn sie strukturiert und parametrisiert erhoben werden. Hierzu bedarf es struktureller Voraussetzungen wie eine rechtzeitige Information der Patienten und ihrer

Einverständniserklärung in entsprechende pseudonymisierte Datensammlungen. Ferner braucht es datenschutzgerechte Datenbanken für die fortlaufende Eingabe der Daten aus der klinischen Versorgung und ihrer fortlaufenden Aktualisierung. Schließlich müsste auch analog zur Tätigkeit der Klinischen Monitore in klinischen Studien, die die Kongruenz der Daten in den klinischen Studien-Datenbanken mit den Quelldaten aus der klinischen Versorgung überprüfen, eine Daten-Qualitätssicherung fortlaufend erfolgen. Für zukunftsfähige Zentren leitet sich daher die Notwendigkeit der Schaffung struktureller Voraussetzungen ab, die von der Einverständniserklärung der Patienten über die pseudonymisierte Datenerfassung und deren fortlaufender Qualitätssicherung alle Prozess-Teilschritte optimal abbilden und stetig weiterentwickeln können.

Akteure in der zukunftsfähigen neuroonkologischen Forschung: *Medical Scientists*, *Clinician Scientists* und *Data Scientists*

Der Wissenschaftsrat hat im Positionspapier „Perspektiven der Universitätsmedizin“ vom 21.10.2016 die Notwendigkeit eines synergistischen Zusammenwirkens des klinisch-wissenschaftlichen tätigen Arztes „*Clinician Scientist*“ und des wissenschaftlich nicht-ärztlichen tätigen „*Medical Scientist*“ hervorgehoben. Hinzufügen könnte man noch angesichts der breit eingesetzten Hochdurchsatztechnologie in der Forschung die Gruppe der wissenschaftlich nicht-ärztlich tätigen „*Data Scientists*“, also jene, die die Expertise für die bioinformatische und biostatistische Auswertung haben.

Dies gilt auch als Voraussetzung für eine zukunftsfähige universitäre Neuroonkologie. In der klinischen Versorgung ist dieses Zusammenspiel bereits im Rahmen *Molekularer Tumorboards* umgesetzt. Nur ein Zusammenspiel klinisch-wissenschaftlich und diagnostisch tätiger Ärzte mit nicht-klinisch tätigen Naturwissenschaftlern und Daten-Wissenschaftlern kann aus einem Sequenzierbefund eine Therapie-Empfehlung ableiten.

Die neuroonkologische Forschung der letzten 10-15 Jahre hat durch die Hochdurchsatztechnologien und deren bioinformatischen Analysen teilweise in großen internationalen Konsortien sehr umfassende molekulare Charakterisierungen beispielsweise im Glioblastom erreicht (16). Diese haben allerdings noch kaum Auswirkungen auf eine messbare Verbesserung der klinischen Patienten-Versorgung in Form verlängerter Progressions-freier Überlebenszeiten oder Gesamtüberlebenszeiten geführt. Während dies zum Teil daran liegt, dass die eher eindimensionale Charakterisierungen in Molekulargenetik oder Molekularbiologie der Komplexität nicht in vollem Umfang gerecht werden können und gleichzeitig systembiologische und systemmedizinische Betrachtungen noch eher selten sind, ist gerade der fehlende Brückenschlag zum Patienten auch durch fehlende effiziente Kommunikation zwischen Grundlagenwissenschaftler und Klinikern bedingt.

Für zukunftsfähige wissenschaftliche Zentren leiten sich daraus diverse Herausforderungen ab. Zum einen ist die Verbesserung präklinischer immunkompetenter Therapie-Modelle, gerade für die Analyse von Therapie-Strategien, die den Einfluss des Immunsystems oder des Mikromilieus untersuchen, unerlässlich. Eine engmaschige Kommunikation zwischen vorrangig grundlagenwissenschaftlich tätigen und eher klinisch-tätigen Wissenschaftlern muss gewährleistet sein, z.B. im Rahmen sogenannter Translations-Einheiten, damit präklinische Erkenntnisse rasch bekannt und im Hinblick auf ihre Anwendbarkeit in klinischen Studien überprüft werden. Ferner erfordert eine frühe Translation nicht nur eine Expertise in klinischer Studien-Vorbereitung und Durchführung, sondern auch strukturelle Rahmenbedingungen, z.B. das Vorhandensein von *Early Phase Clinical Trial Units*. Je nach erforderlicher Rekrutierungsfallzahl können moderne Studien allerdings nur in multizentrischen ggf. sogar internationalen Konsortien realisiert werden, was wiederum weitere regulatorische

Herausforderungen impliziert. Hieraus leiten sich als katalysierende Rahmenbedingungen für ein wirksames Zusammenspiel exzellenter *Clinician Scientists*, *Medical Scientists* und *Data Scientists* die Notwendigkeit exzellenter Forschungsinfrastruktur und effizienter Kommunikationsplattformen ab.

Zukunftsfähige Impulse und Formate für eine neuroonkologische Nachwuchsförderung

Die zunehmende Komplexität in den wissenschaftlichen, diagnostischen und therapeutischen Bereichen der Neuroonkologie fordern eine hohe Expertise und auch eine dedizierte Spezialisierung. Nur dann kann von den akademischen Zentren eine klinisch-orientierte Forschung und eine Forschungs-orientierte Versorgung implementiert werden, die im Zusammenspiel mit Lehrkrankenhäusern, Kreiskrankenhäusern und niedergelassenen Kollegen realisiert wird. Der Bedarf hierfür ist bereits jetzt schon vorhanden. Im klinischen Alltag werden nicht nur niedergelassene Neurologen mit zunehmenden komplexen neuroonkologischen Fragestellungen konfrontiert. Ein besonders deutliches Beispiel sind hier die neurologischen Komplikationen von Tumortherapien (10). Diese Fragestellungen erfordern klinische Spezialisierung allerdings auch ein Verständnis der molekularen und zellulären Abläufe. Nur dann können diese adäquat erkannt und behandelt werden. Umgekehrt wird es auch für nicht-neurologische onkologische Disziplinen zunehmend wichtig, darüber informiert zu sein und zu bleiben, welchen Beitrag die Neuroonkologie über die Fragestellung nach Indikation für lokale Therapien (Resektion, Strahlentherapie) einbringen kann. Dies bedeutet, dass zukunftsfähige neuroonkologische Zentren ein postgraduales fächerübergreifendes neuroonkologisches Weiterbildungscurriculum entwickeln müssen. Für die regionalen Netzwerke sind zudem Zuweiser-Akademien denkbar, in denen alle Behandler einer Region regelmäßig über aktuelle neuroonkologische Entwicklungen in Forschung und Versorgung informiert werden und deren Implikationen gemeinsam diskutieren.

Darüber hinaus wird es wichtig sein, die Möglichkeit zu ergreifen, durch spezielle Lehr-Inhalte in den kliniknahen Studiengängen Humanmedizin, Molekulare Medizin und Medizintechnik sowie den mathematisch-naturwissenschaftlichen Studiengängen bereits frühzeitig die Grundlagen für ein späteres Zusammenspiel aus *Clinician Scientists*, *Medical Scientists* und *Data Scientists* zu schaffen. Bisherige Curricula adressieren zwar viele interdisziplinär relevante Themen, allerdings überwiegend isoliert in den jeweiligen Studiengängen. Hier wird es erforderlich sein, mehr noch als bisher interdisziplinäre Querschnitts-Curricula zu implementieren, die Studierenden aller genannten Studiengänge zugänglich sind. Dies könnte den nachhaltigen Effekt erzeugen, dass bereits frühzeitig im Studium die Herausforderungen adäquat adressiert und reflektiert werden, so dass wichtige Grundsteine für die spätere berufliche Tätigkeit gelegt werden können. Dies könnte vor allem relevant zu sein, wenn die weitere berufliche Tätigkeit nicht mehr an akademischen Zentren erfolgt, da hierdurch frühzeitig eine Einsicht in die Notwendigkeit eines stetigen Austauschs im beruflichen Alltag mit großen Zentren erreicht werden könnte.

Zusammenfassung

Die Neuroonkologie ist eine vergleichsweise junge Disziplin mit einer enormen Entwicklungsdynamik in den letzten beiden Dekaden. Für eine klinische Versorgung auf dem neusten Stand ist es notwendig, Patienten für eine moderne Diagnostik und Behandlung in spezialisierten Zentren mit definierten fächerübergreifenden Pfaden und Prozessen vorzustellen. Die Umsetzung der Therapie-Empfehlungen außerhalb klinischer Studien kann in regionalen Netzwerken zwischen akademischen Zentren, Lehrkrankenhäusern, Kreiskrankenhäusern

und niedergelassenen Kollegen erfolgen. Hierzu ist ein etablierter Dialog zwischen allen Akteuren notwendig.

Zukunftsfähige spezialisierte Zentren müssen in nationalen und internationalen Konsortien integriert sein. Nur in diesen Netzwerken, z.B. der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA), der *Brain Tumor Group* der EORTC, der Europäischen Neuroonkologie-Gesellschaft (EANO) oder auch dem Weltverband aller neuroonkologischen Fachgesellschaften (WFNOS) können zukunftsfähige standardisierte Empfehlungen für Diagnostik und Therapie erarbeitet werden. Zwar können (und müssen) diese dann auf nationaler und regionaler Ebene adaptiert werden. Es ist allerdings nicht zukunftsweisend, isolierte regionale Insellösungen und Silo-Strukturen anzustreben, da diese zwingend hinter der rasanten Entwicklungsdynamik zurückbleiben müssen und somit eine Gefahr für die Qualität von Patienten-Versorgung und Forschung darstellen.

Der bedarfsgerechten agilen Forschungs-Infrastruktur und der Erfüllung regulatorischer und ethischer Voraussetzungen für eine moderne neuroonkologische Forschung kommt eine fundamentale Bedeutung vor allem für die Zukunftsfähigkeit eines neuroonkologischen Standorts zu, da die Grenzen zwischen Versorgung und Forschung in der Neuroonkologie fließend sein müssen, um der Komplexität der Herausforderung gerecht zu werden. Wie bereits dargelegt erzeugen die derzeit äußerst limitierten zugelassenen Therapie-Optionen bei den überwiegend unheilbaren neuroonkologischen Entitäten einen enormen Handlungsdruck für eine Erweiterung des verfügbaren Therapie-Spektrums. Dies wiederum kann nur durch qualitätsgesicherte innovative grundlagenwissenschaftliche, translationale und klinische Forschung gewährleistet werden. Effiziente Kommunikationsstrukturen für eine Bewertung und mögliche Weiterentwicklung der Ergebnisse dieser Forschungstätigkeiten stellen sicher, dass die Rolle für die Verbesserung der Patientenversorgung frühzeitig erkannt werden kann.

Nachhaltigkeit kann nur durch eine konsequente Nachwuchsförderung entstehen. Diese ist sowohl in der postgradualen Ausbildung als auch in den Studiengängen wichtig. Analog zur internationalen Netzworkebildung für die Entwicklung standardisierter Therapie-Leitlinien oder für die Untersuchung von Forschungsfragestellungen muss hier auch die fundamentale Rolle nationaler und internationaler Abstimmungen für die Entwicklung zukunftsfähiger Curricula hervorgehoben werden. Den nationalen und internationalen Konsortien obliegt also eine Verantwortung auch für diese edukativen Aktivitäten.

Legende für Abbildungen

Abbildung 1:

Das Aufgabenspektrum der modernen Neuroonkologie

Referenzen

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803e20.
2. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, Paulus W, Perry A, Reifenberger G, Figarella-Branger D, Wesseling P, Batchelor TT, Gregory Cairncross J, Pfister SM, Rutkowski S, Weller M, Wick W, von Deimling A. cIMPACT-NOW (the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy): a new initiative in advancing nervous system tumor classification. *Brain Pathol.* 2017 Nov;27(6):851-852
3. Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, Onar-Thomas A, Pfister SM, Reifenberger G, Louis DN. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAFV600E mutation. *Acta Neuropathol.* 2019 Apr;137(4):683-687
4. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of human central nervous system tumours. *Nature* 2018;555:469e74
5. Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M, Grosu AL, Ganswindt U, Law I, Preusser M, Le Rhun E, Vogelbaum MA, Zadeh G, Dhermain F, Weller M, Langen KJ, Tonn JC. PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol.* 2017 Nov 29;19(12):1576-1587
6. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, la Fougère C, Langen KJ, Lopci E, Lowe V, McConathy J, Quick HH, Sattler B, Schuster DM, Tonn JC, Weller M. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Mar;46(3):540-557
7. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* 2010;28: 1963e72
8. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, Van den Bent M, De Azambuja E, Henriksson R, Boulanger T, Peters S, Watts C, Wick W, Wesseling P, Rudà E, Preusser M, on behalf of the EANO Executive Board and ESMO Guidelines Committee. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with Leptomeningeal Metastasis from solid tumours. *Ann Oncol* 2017;28(Supplement 4):iv84–iv99
9. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: Guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-Oncology* 2017;19:162-174
10. Mildenerger I, Eisele P, Hofheinz R, Platten M. Treatment-associated neurological symptoms of cancer patients and their treatment. *Nervenarzt* 2019 (in this edition)
11. Gramatzki D, Dehler S, Rushing EJ, Zaugg K, Hofer S, Yonekawa Y, et al. Glioblastoma in the Canton of Zurich, Switzerland, revisited (2005-2009). *Cancer* 2016;122:2206e15.
12. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med* 2017; 377:62-70

13. Karim S, Booth CM. Effectiveness in the Absence of Efficacy: Cautionary Tales From Real-World Evidence. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 21
14. Johnson DR, O'Neill BP. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol*. 2012 Apr;107(2):359-64
15. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987-96
16. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Nouseh H, Salama SR, Zheng S, Chakravarty D, Sanborn JZ, Berman SH, Beroukhi R, Bernard B, Wu CJ, Genovese G, Shmulevich I, Barnholtz-Sloan J, Zou L, Vegesna R, Shukla SA, Ciriello G, Yung WK, Zhang W, Sougnez C, Mikkelsen T, Aldape K, Bigner DD, Van Meir EG, Prados M, Sloan A, Black KL, Eschbacher J, Finocchiaro G, Friedman W, Andrews DW, Guha A, Iacocca M, O'Neill BP, Foltz G, Myers J, Weisenberger DJ, Penny R, Kucherlapati R, Perou CM, Hayes DN, Gibbs R, Marra M, Mills GB, Lander E, Spellman P, Wilson R, Sander C, Weinstein J, Meyerson M, Gabriel S, Laird PW, Haussler D, Getz G, Chin L; TCGA Research Network. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 2013 Oct 10;155(2):462-77

Neuroonkologie

The diagram is shaped like a building. It has a grey trapezoidal roof with the word 'Neuroonkologie' centered on it. Below the roof are three vertical rectangular pillars. The left pillar is green and contains the text 'Primäre Tumoren des Nervensystems'. The middle pillar is yellow and contains the text 'Parenchymatöse und leptomeningeale Metastasen im ZNS'. The right pillar is orange and contains the text 'Neurologische Komplikationen in der Onkologie'. The pillars sit on a grey base.

**Primäre Tumoren
des Nervensystems**

**Parenchymatöse
und leptomeningeale
Metastasen
im ZNS**

**Neurologische
Komplikationen
in der Onkologie**